UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1942 — N° 5

DIAGNOSTIC CHIMIQUE DES COMAS BARBITURIQUES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 13 Mai 1942

par

GERMAIN Jean

Né le 5 Septembre 1914 à Troyes (Aube)

MEMBRES DU JURY

MM. POROT, Professeur de Clinique psychiatrique..... **Président.**

BENOIT, Professeur d'Histologie et Embryologie...
FOURMENT, Professeur de Botanique et matière médicale .....
ROQUES, Agrégé (Histoire naturelle pharmaceutique)
} **Juges.**

ALGER
IMPRIMERIE MINERVA
5, rue Clauzel, 5

1942

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542710_0024

Diagnostic Chimique des Comas Barbituriques

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1942 — N° 5

DIAGNOSTIC CHIMIQUE DES COMAS BARBITURIQUES

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 13 Mai 1942

par

GERMAIN Jean

Né le 5 Septembre 1914 à Troyes (Aube)

MEMBRES DU JURY

MM. POROT, Professeur de Clinique psychiatrique..... **Président.**

BENOIT, Professeur d'Histologie et Embryologie...
FOURMENT, Professeur de Botanique et matière médicale .....
ROQUES, Agrégé (Histoire naturelle pharmaceutique) } **Juges.**

ALGER
IMPRIMERIE MINERVA
5, rue Clauzel, 5

1942

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen	MM. LEBON (O. ✻, ⚕, I. ⚙).
Doyen honoraire	LEBLANC (✻, ⚕, I. ⚙).
Assesseur	CABANES (O. ✻, ⚕, I. ⚙).

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY (O. ✻, ⚕, I. ⚙).
Histologie et Embryologie	BENOIT (A. ⚙).
Clinique gynécologique	CABANES (✻, ⚕, I. ⚙).
Clinique chirurgicale	COSTANTINI (O. ✻, ⚕, I. ⚙).
Chimie biologique et médicale	ETTORI (A. ⚙).
Botanique et matière médicale	FOURMENT (I. ⚙, ⚙, O.).
Hygiène, hydrologie et climatologie	GIBERTON (✻, A. ⚙).
Clinique obstétricale et puériculture du premier âge	LAFFONT (O. ✻, ⚕, I. ⚙).
Clinique thérapeutique médicale	LEBON (O. ✻, ⚕, I. ⚙).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOMBARD (✻, ⚕, I. ⚙).
Anatomie pathologique	MONTPELLIER (I. ⚙).
Pharmacie	MUSSO (✻, I. ⚙).
Clinique psychiatrique	POROT (I. ⚙).
Physique médicale	PORTES (✻, ⚕, I. ⚙).
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées	RAYNAUD (✻, ⚕, I. ⚙).
Anatomie	de RIBET (✻, ⚕, I. ⚙).
Clinique médicale et Hygiène infantile	SARROUY (✻, ⚕).
Parasitologie et zoologie médicale	SENEVET (⚕, I. ⚙).
Clinique ophtalmologique	TOULANT (✻, ⚕, I. ⚙).
Physiologie	TOURNADE (O. ✻, ⚕, I. ⚙).
Médecine légale	N...
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	N...
Bactériologie	N...

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD (✻, ⚕, I. ⚙).
COURRIER (✻, ⚕, I. ⚙).
GILLOT (I. ⚙).
MM. LEBLANC (O. ✻, ⚕, A. ⚙)
PINOY (✻, I. ⚙).
WEBER (✻, ⚕, I. ⚙).

PROFESSEUR SANS CHAIRE

M. HOUEL (✻, ⚕, I. ⚙), agrégé pérennisé (Obstétrique).
M. FERRARI (✻, I. ⚙).

AGRÉGÉS

Obstétrique	MM. JAHIER.
Médecine	LACROIX (A. ⚙). THIODET (⚕). N...
Histologie	KEHL (A. ⚙).
Chirurgie	SABADINI (A. ⚙). GOINARD. CURTILLET.
Anatomie pathologique	N...
Anatomie	N...
Chimie médicale	N...
Histoire naturelle pharmaceutique	ROQUES (I. ⚙).
Physiologie	N...
Pharmacie	MONNET.

AGRÉGÉS LIBRES

Physiologie	MM. BATTEZ.
Chirurgie	DUBOUCHER (I. ⚙).

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'*Hippocrate, *je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.*

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Je dédie cette thèse

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

dont la vie de douceur a gravé dans mon cœur un tendre et ineffaçable souvenir.

AVANT-PROPOS

Au seuil de ce travail, ma pensée se porte vers mes Maîtres de la Faculté de Strasbourg, aujourd'hui dispersés. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde reconnaissance, pour la patience et le dévouement qu'ils ont apportés à m'enseigner les rudiments de la Médecine.

Que mes Maîtres d'Internat, M. le Professeur Stoltz et M. le Professeur Weiss, soient assurés du regret que j'éprouve de n'avoir pû continuer, sous leur direction savante et paternelle, un fructueux apprentissage.

Je remercie M. le Professeur Benoit, qui, voici dix ans déjà, dans le laboratoire du Professeur Bouin, m'initiait à la recherche scientifique, d'avoir bien voulu me guider de son expérience et m'aider de ses conseils.

Ces recherches ont été poursuivies à l'hôpital J. Colombani, de Casablanca. Il m'est un agréable devoir de remercier ici tous ceux qui m'ont aidé et en particulier Mademoiselle Mourgues, qui a mis à ma disposition son laboratoire et sa précieuse expérience de la chimie biologique.

Que Monsieur le Professeur Porot, qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse, veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

INTRODUCTION

Depuis bientôt une dizaine d'années, l'intoxication par les dérivés de l'acide barbiturique est devenue un des moyens les plus fréquents, le plus fréquent peut-être, utilisés par les désespérés ou les déséquilibrés pour mettre fin à leur existence. C'est évidemment facile, propre et élégant, d'avaler quelques comprimés, et de s'endormir avec l'espoir de ne jamais se réveiller. Le geste est simple, la mort est douce.

Le diagnostic d'une telle intoxication est chose malaisée, lorsqu'on n'a pas retrouvé, auprès du malade, les tubes qui ont contenu le poison. Il n'existe en effet aucun signe clinique qui permette d'affirmer la nature barbiturique d'un empoisonnement; et c'est par élimination des autres étiologies qu'on retiendra celle-là. Un tel raisonnement ne satisfait pas l'esprit. Et l'on peut hésiter à injecter des doses mortelles de strychnine, lorsqu'on n'a pas pû établir avec certitude qu'il s'agissait bien d'un empoisonnement par les uréides.

Aussi, depuis 1934, de nombreux chimistes ont cherché une méthode qui permît de mettre en évidence le poison dans l'urine. Nous avons étudié ces méthodes. Elles sont longues et compliquées. Cer-

taines même n'ont pû être reproduites, faute de matériel suffisant. Nous avons recherché, en nous inspirant des méthodes antérieures, un procédé qui fût facile et rapide, qui n'exigeât pas de matériel particulier, qui pût être mené à bien par n'importe quel médecin, dans son cabinet de consultation.

Après avoir donné les principales caractéristiques cliniques du coma barbiturique, nous rappelerons quelques notions essentielles concernant la composition chimique et les propriétés des uréides, puis nous décrirons les méthodes qui ont servi jusqu'ici à la recherche de ces toxiques dans l'urine, avec les critiques qu'il convient de leur adresser. Nous verrons les opérations que l'on fait subir à l'urine pour en extraire le poison et l'identifier. Chacune de ces opérations sera étudiée dans les différentes méthodes, où nous jugerons de son utilité et de son rendement. Nous choisirons une technique nouvelle et nous montrerons sa rapidité d'exécution, sa sensibilité et sa spécificité, grâce à des expériences *in vitro* et *in vivo*.

Nous terminerons enfin cette étude par l'histoire de quelques comas barbituriques où notre technique a permis d'établir sûrement et rapidement un diagnostic que la clinique n'avait pas pû poser.

Rappel
de quelques notions essentielles
concernant l'étude clinique
des
COMAS BARBITURIQUES

Il n'est pas dans notre intention de dresser ici un tableau clinique complet du barbiturisme aigu. Tel n'est pas le but de ce travail.

Le diagnostic chimique rapide ne constitue après tout qu'un signe qui doit s'encadrer dans l'ensemble symptômatique du coma barbiturique. Et l'on sait qu'un diagnostic ne saurait jamais être établi sur la constatation d'un seul signe, quelque soit sa valeur. Mais nous avons voulu qu'il soit un signe de certitude, tandis que de toutes les constatations cliniques que nous allons décrire, nous n'en trouverons pas une qui soit pathognomonique de cette intoxication.

ETIOLOGIE

Criminelle. — Le coma barbiturique reconnaît très rarement une origine criminelle. L'affaire Violette Nozière est le seul cas d'intoxication barbiturique criminelle que nous ayons pû retrouver dans la littérature. Ceci n'a rien d'étonnant: il est assez malaisé de faire absorber à quelqu'un, à son insu, le grand nombre de comprimés qu'exige l'administration d'une dose mortelle. Achard ajoute

à cette raison « le peu de souci d'épargner les souffrances à sa victime qu'éprouve en général un assassin ».

Suicide. — Aussi le coma barbiturique est-il plutôt la conséquence d'une intoxication accidentelle, et bien plus souvent encore d'une intoxication volontaire, d'une tentative de suicide. Les causes du suicide sont toujours les mêmes, quelque soit le moyen utilisé. Il est fréquent chez les vésaniques, où il représente un aspect constant de certaines psychoses. Des raisons sociales en sont malheureusement souvent l'origine, mais il est à noter que l'intoxication barbiturique se trouve assez rarement dans les basses classes de la société, où les hypnotiques sont peu connus. Nous allons donc le rencontrer surtout dans les classes moyennes et élevées, chez des gens que le rythme de la vie urbaine moderne a surmenés, qui ont usés des barbituriques comme sédatifs ; plutôt chez des femmes qui verront là un moyen de mettre fin à leur existence sans douleurs, comme en un rêve ; chez des déprimés, des anxieux, des romanesques, en un mot chez des faibles : le poison est l'arme des faibles, et encore bien plus le poison hypnotique. Enfin la contagion du suicide est un phénomène bien connu des sociologues, et nous le retrouvons dans ce cas particulier. On note dans la littérature de véritables épidémies de suicide aux uréides. Flandin écrit « qu'en 1924 Tardieu notait deux cas d'intoxications par les uréides en un an

à l'Hôtel-Dieu, alors qu'en 1932, l'auteur observe plus de trente-cinq intoxications barbituriques ». Laedrich rapporte « que les tentatives de suicide par les barbituriques deviennent d'une fréquence impressionnante: en six mois le seul hôpital Necker en a reçu vingt-deux cas. » Et depuis cette date, l'empoisonnement par les barbituriques reste une des formes de suicide les plus fréquentes.

SIGNES

Nous prendrons comme type de description le coma profond, celui dont le diagnostic étiologique est le plus difficile, lorsqu'on ignore les circonstances qui l'ont précédé.

Le malade est amené dans le coma, en résolution musculaire complète, profondément endormi, les paupières closes. La torpeur est absolue, aucune excitation périphérique (douloureuse, lumineuse ou auditive) ne le réveille.

L'*hypotonie musculaire* est grande, les membres peuvent être maniés comme ceux d'une poupée de son, ils restent dans la position où on les place. Si on les élève, ils retombent comme des masses. Le tronc peut être plié en deux, jusqu'à mettre la tête entre les jambes.

Les *réflexes tendineux* sont abolis dans le coma profond, d'après les auteurs classiques. Toutefois

nous avons vu des comas barbituriques profonds où les réflexes étaient conservés.

Il n'est pas rare de voir, même dans les intoxications graves, une torpeur intense, entrecoupée de *convulsions*, parfois tétaniformes, parfois épileptoïdes.

Les *réactions pupillaires* sont très variables, d'un sujet à l'autre, et chez un même malade, d'un moment à l'autre. Pour certains auteurs, la mydriase serait d'un bon pronostic et le myosis annoncerait une issue fatale.

Les *sphincters*, eux aussi, réagissent de façon variable: on note tantôt de la rétention, tantôt de l'incontinence d'urine. La constipation, toutefois, serait la règle.

La *respiration* est habituellement lente et profonde. Elle s'accompagne parfois de stertor, ronflement dû au flottement du voile du palais devenu inerte, et à la présence de mucosités dans l'arrière-gorge.

Le *pouls* est parfois petit et rapide, mais bien souvent son rythme n'est pas accéléré. Les bruits du cœur ne présentent pas de modifications. La vaso-dilatation est fréquente, se traduisant par de la rougeur de la face, accompagnée de transpiration.

Les *troubles de la fonction urinaire* sont constants, quoiqu'habituellement peu intenses. L'oligurie est de règle, se terminant par une débâcle qui coincide avec la reprise de connaissance. L'albuminerie, fréquente, peut s'accompagner de cy-

lindrurie, d'hématurie, d'hématoporphyrinurie (Martin et Mac Lean). Mais l'atteinte grave du rein peut être plus tardive, ainsi que nous le verrons dans les complications.

Les troubles des fonctions hépatiques ont été étudiés en détail dans la thèse inaugurale d'Auguste Maitre. Cet auteur conclut que la cellule hépatique peut être touchée dans tous les aspects de son activité. Mais les manifestations cliniques de cette atteinte du foie nous paraissent peut fréquentes. Nous n'avons pas eu l'occasion d'en constater.

Nous reviendrons à propos du pronostic sur les *modifications de la formule sanguine* (Flandin, Joly et Carlotti). Retenons seulement ici qu'il y a presque toujours leucocytose, de 15.000 à 25.000, avec polynucléose neutrophile aux environs de 85 %. Vers le quatrième ou cinquième jour, on note une augmentation des éosinophiles, qui peut atteindre 8 ou 9 %. La formule revient à la normale vers le dixième jour. Une réaction neutropénique peut apparaître par la suite, avec mononucléose rappelant le barbiturisme chronique.

Il est un phénomène à peu près constant, bien qu'innatendu, qui a été étudié par Jacquet et Delorme : c'est la *fièvre barbiturique*. La température, habituellement basse dans les premières heures, s'élève à la fin du premier jour ou au début du deuxième. Il n'est pas rare à la fin du deuxième jour, de voir une pointe à 39° ou 40°. Cette hyperthermie dure autant que le coma et baisse à mesure que le malade reprend connaissance.

On a beaucoup épilogué sur la signification de cette pyrexie. Un seul fait reste assuré: elle apparaît en dehors de toute complication pulmonaire ou infectieuse, et elle est une conséquence directe de l'imprégnation barbiturique de l'organisme, peut-être de l'action du poison sur les centres mésencéphaliques.

Pour Jacquet et Delarue, elle est de bon pronostic.

Pour Achard, elle est d'autant plus inquiétante qu'elle est plus marquée.

Pour Rivet, elle n'est d'aucune valeur pronostique.

FORMES CLINIQUES

Nous venons de voir le coma profond. D'après l'intensité du coma on peut distinguer:

Le **coma léger.** — Dans les intoxications par petites doses, le sommeil est interrompu par des périodes de réveil partiel, avec reprise de connaissance, élocution claire et sensée. Ces formes sont courtes et facilement curables.

Le **carus barbiturique.** — C'est une intoxication grave, où le coma est très profond, l'aréflexie complète, les fonctions nobles abolies, les fonctions végétatives troublées. C'est un coma intriqué,

où les signes du barbiturisme se mêlent à ceux de l'urémie. La respiration prend le rythme de Cheynes-Stockes, l'anurie est complète, les pupilles en myosis. L'atteinte du myocarde se traduit par des bruits sourds, un rythme accéléré, un pouls incomptable.

D'après l'aspect clinique du coma, on pourrait décrire une forme *ataxo-adynamique:* on en verra un bel exemple plus loin, qu'il nous a été donné d'observer à Casablanca, où nous avons dû renoncer à la thérapeutique strychnique.

Une forme mérite quelqu'attention, car elle est fréquente: c'est le *coma vigil.* Il est caractérisé par l'alternance de phases de sommeil, entre-coupées de longues et fréquentes périodes de réveil sans connaissance, avec balbutiements inintelligibles, cris, gesticulations desordonnées. On le rencontre plutôt dans les empoisonnements au Véronal.

Suivant la prédominance de certains signes, on a décrit des formes *hyperthermiques,* des formes *cardiaques,* des formes *urémiques,* etc. L'intérêt clinique de telles descriptions n'apparaît pas certain.

EVOLUTION

Le coma barbiturique peut évoluer vers la guérison ou vers la mort. Nous avons vu que les mouvements volontaires peuvent apparaître très tôt. Mais ces alternatives de sommeil et de réveil par-

tiel peuvent durer jusqu'à trois ou quatre jours et n'annoncent pas forcément la fin du coma. Dans d'autres cas plus favorables, la connaissance peut revenir après douze heures, et la guérison être rapide. Le carus, le coma profond non traité aboutissent souvent à la mort, sans reprise de la conscience. La fin de ces intoxiqués est une sorte d'extinction, un passage progressif du sommeil à la mort ; tous les réflexes disparaissent à tour de rôle, le réflexe cornéen en dernier lieu. Le fléchissement du myocarde s'accentue, le pouls devient petit et incomptable, les bruits du cœur s'assourdissent jusqu'à l'arrêt complet.

Mais la mort peut encore être le fait des nombreuses complications.

Nous appelerons complications précoces celles qui surviennent au cours du coma et complications tardives celles qui apparaissent après la reprise de la conscience.

COMPLICATIONS PRÉCOCES

Complications hépatiques.

Les complications hépatiques consisteraient surtout, d'après Maitre, en la présence dans les urines de sels et de pigments biliaires, de glucose et d'urobiline. Une atteinte hépatique antérieure doit faire redouter une issue fatale (Pic, Tardieu et Massary).

Complications rénales.

Les complications rénales semblent être réservées aux formes graves. Nous avons vu qu'il est courant d'observer de l'oligurie dans les premiers jours, tant que dure le coma. Ce symptôme ne doit pas être considéré comme une complication.

Au contraire, dans le carus barbiturique, nous avons vu que l'anurie était quasi totale. Le rythme respiratoire de Cheyne-Stockes et le myosis nous montrent que ces intoxiqués meurent de coma urémique secondaire et provoqué, comme le dit Tardieu.

Enfin, Mac Leod aurait vu, au cours de semblables intoxications, apparaître une néphrite aigue hématurique.

Complications cardiaques.

Si le pouls est souvent petit, il est rarement rapide. Et dans les formes simples le myocarde semble peu atteint. La défaillance cardiaque subite est donc une complication vraie, habituellement mortelle d'ailleurs.

Complications pulmonaires.

Bernard et Barjety ont observé des cas d'*oedème aigu* du poumon. Cette complication paraît être exceptionnelle car ils sont les seuls auteurs à la signaler. L'*infarctus* du poumon, décrit par Du-

voir, Dervieux et Pieddelièvre est une complication, qui, comme l'oedème aigu, trouve sa cause profonde dans les troubles de l'appareil circulatoire.

La *congestion* des bases pulmonaires, ou congestion hypostatique, est tellement fréquente qu'il ne faut pas voir là une véritable complication. C'est un phénomène normal chez un sujet qui garde le décubitus pendant plusieurs jours. Elle disparaît d'ailleurs dès que le malade a repris connaissance et qu'il s'asseoit sur son lit.

Nous avons retrouvé dans la littérature un seul cas de complication pulmonaire vraie : c'est un *foyer pneumonique* signalé par Mme Bertrand-Fontaine, qui d'ailleurs a cédé rapidement à la strychnothérapie.

Où donc est la très grande fréquence des complications pulmonaires signalée par Flandin ?

COMPLICATIONS TARDIVES

A côté du rhumatisme barbiturique, décrit par Beriel et Barbier, qui serait l'apanage des intoxications au Gardenal, on peut les diviser en Complications Neurologiques et Complications Cutanées.

Complications neurologiques.

Les voies motrice et sensitive, les organes des sens ainsi que l'intellect, peuvent être troublés après un empoisonnement par les uréides.

Steward Mac Naughton a observé une *hémiplégie* transitoire.

Laedrich a décrit une *polynévrite*, mais cette complication est rare.

La *dysarthrie* du barbiturisme a été particulièrement étudiée par Logre; et signalée par la suite par de nombreux auteurs.

En fait de troubles sensitifs, il ne nous a été donné d'observer que des *courbatures* après le réveil. Il s'agissait d'engourdissement douloureux de la région lombaire et des cuisses.

Beliard, Lelong et Bonnet ont vu un cas *d'anesthésie* superficielle généralisée.

Toutefois ces complications neurologiques sont rares.

Les *complications oculo-motrices* sont assez fréquentes, mais variées ; elles ne peuvent pas être rangées en un système. Observées depuis longtemps, elles sont toujours bénignes et ne laissent aucune lésion résiduelle. Elles consistent en nystagmus ou en diplopie dûe à la paralysie d'un muscle moteur oculaire.

Les *complications rétiniennes*, plus rares, mais aussi bénignes, sont: l'amblyopie (Gutman), la dyschromatopsie (Terrien), l'amaurose passagère (Rivet et Sambron).

Nous ne parlerons pas des *complications psychiques* décrites par Logre, Heuyer et Le Guillant, qui concernent les intoxications chroniques. Ni des épisodes délirants du coma (délire marmottant de Mac Leod, délire à voix basse de Cole) : ce ne sont pas des complications vraies, mais des phénomènes liés au coma lui-même.

Plus intéressants sont les états de confusion mentale avec agitation, qui succèdent au coma (Martin et Mantelin) et les troubles intellectuels fréquents après une intoxication barbiturique. Mais là encore il ne s'agit que de troubles passagers.

Complications cutanées.

Très fréquentes, elles ont été étudiées par Carrière, Huriez et Willoquet dans la *Gazette des Hôpitaux*. Nous ne ferons ici que résumer en quelques mots leur étude complète.

Classiques dans le barbiturisme chronique, elles se rencontrent parfois aussi dans le barbiturisme aigu. Apparaissant rarement pendant le coma, c'est le plus souvent du neuvième au quatorzième jour que se manifeste l'exanthème barbiturique.

Très polymorphe, on peut observer des exanthèmes vésiculeux, bulleux ou ulcéreux. Mais la plupart d'entre eux peuvent être ramenés à deux types principaux :

Le type rubéoliforme, à petites macules rouges et veloutées,

Le type scarlatiniforme, à exanthème diffus, semé de petites papules plus sombres, suivi de desquamation.

Le prurit est le symptôme le plus constant, commun à toutes les formes.

Les signes généraux sont peu marqués. L'évolution est bénigne, la guérison survient spontanément en dix à quinze jours.

PRONOSTIC

Etablir le pronostic d'un coma barbiturique est chose délicate. Il n'est pas d'élément de certitude; l'anamnèse, l'intensité des signes cliniques, la fièvre et les réactions leucocytaires vont concourir à faire prévoir l'évolution heureuse ou fatale de l'intoxication. Notons aussitôt que les complications n'ont pas de grande valeur pronostique, si l'on excepte toutefois le coma azotémique intriqué au coma barbiturique, qui conduit toujours à la mort, ainsi que nous l'avons déjà vu.

On sait depuis longtemps que l'évolution n'est pas fonction de la *dose ingérée*. Il est évident qu'il existe pour chaque dérivé une quantité au-dessous de laquelle il ne peut y avoir intoxication. C'est la dose léthale, que nous préciserons plus loin. Mais la susceptibilité au toxique est extrêmement

variable, d'une part, et d'autre part des vomissements, fréquents au début de l'intoxication, viennent parfois éliminer une notable quantité de poison, qui sera ainsi soustrait à l'assimilation.

Nous avons déjà vu que Tardieu et Ravina insistaient sur le fâcheux élément de pronostic que constituaient des *lésions rénales et hépatiques antérieures.*

L'*intensité du coma* est évidemment un bon signe : le carus barbiturique est fatal à peu près constamment. Le coma léger guérit rapidement. Mais dans les formes moyennes le problème reste entier.

La *fièvre,* élevée et précoce se verrait surtout dans les cas graves.

Les *réactions leucocytaires* ont été étudiées dans leur valeur pronostique par Flandin, Joly et Carlotti, et leurs constatations confirmées par Denechau et Bonhomme. Leurs conclusions sont les suivantes :

Dans les cas à évolution favorable, hyperleucocytose à plus de 12.000, avec polynucléose aux environs de 85 %.

Dans les cas à évolution mortelle : nombre de leucocytes normal, formule sanguine normale ou légère neutropénie.

Mais il faut combiner, pour avoir une plus juste appréciation pronostique, la fièvre et les variations leucocytaires: c'est ainsi qu'on doit redouter une issue fatale lorsqu'une hyperthermie précoce et prolongée coïncide avec une formule sanguine favorable.

Comme on le voit il n'est pas de règle pronostique sûre, et les données de la clinique doivent être confrontées avec celles du laboratoire. On arrivera ainsi à une appréciation, à laquelle on saura cependant ne pas attribuer trop de certitude.

DIAGNOSTIC

L'état comateux se reconnaîtra sans difficultés aux signes suivants :

La perte de connaissance, l'assoupissement du malade, la torpeur d'où on ne peut le faire sortir.

La perte de la sensibilité, bien que parfois une douleur très vive puisse le faire réagir inconsciemment.

La perte de la motricité volontaire. On ne se laissera pas abuser par des convulsions, indépendantes de la volonté.

La conservation relative des fonctions végétatives.

On ne prendra pas pour un coma les affections suivantes :

L'*état syncopal* comporte un arrêt des fonctions végétatives : la respiration et les pulsations cardiaques sont supprimées. La durée d'une syncope est d'ailleurs toujours courte.

Le sommeil d'une *encéphalite léthargique* peut en imposer pour un coma. Mais on arrive toujours

à réveiller le malade par des excitations fortes.

Les *manifestations hystériques* suivent habituellement une attaque convulsive. La compression des ovaires amène souvent le réveil.

Diagnostic étiologique.

Souvent on trouve, sur le comateux, ou à proximité, les flacons ou les tubes vides qui ont contenu le toxique. L'étiologie est dans ce cas facilement établie. Mais il n'en est pas toujours de même. Parfois le patient est amené sans renseignement et il faut alors éliminer successivement :

LES COMAS PAR LESIONS CÉRÉBRALES

Le *coma traumatique* sera écarté par la notion de l'accident, par les plaies ou les ecchymoses, par l'écoulement de sang ou de liquide céphalo-rachidien par l'oreille, au besoin par la ponction lombaire, qui ramènera souvent un liquide plus ou moins sanglant.

Le *coma apoplectique* est le plus fréquent. On le diagnostique par l'hémiplégie, bien qu'assez souvent difficile à reconnaître au milieu de la résolution musculaire. Une déviation conjuguée de la tête et des yeux, une asymétrie faciale révélée par

le soulèvement de la joue et l'écartement des lèvres au moment de l'expiration, un signe de Babinsky, l'existence d'une tension artérielle élevée, facilitent le diagnostic.

Les *méningites aigues*, les *hémorragies méningées*, se reconnaissent aux signes habituels des états méningés et à la ponction lombaire.

La *crise épileptique* aboutit à un coma passager qu'on reconnaît à la notion de l'attaque comitiale, à la cyanose du visage et à l'écume, à la morsure de la langue et à la perte des urines, lorsque ces signes existent.

L'*insolation* peut parfois déterminer un état comateux qui dure plusieurs heures. Il s'accompagne d'hyperthermie et de signes méningés.

LE COMA D'ORIGINE TOXIQUE

Le *coma diabétique* se reconnaît à l'odeur acétonique de l'haleine, à la respiration de Küssmaul, mais surtout à la présence dans l'urine de glucose et de corps cétoniques.

Le *coma urémique*, outre les convulsions, les oedèmes, la présence d'albumine dans les urines, sera diagnostiqué par le mesure du taux de l'urée dans le sang.

Le *coma alcoolique* se reconnaît aisément à l'odeur de l'haleine et à la nature des vomissements qui l'accompagnent.

L'*intoxication oxycarbonée* se reconnaît à la teinte rouge des téguments et des muqueuses, à la couleur vermillon du sang. Les circonstances dans lesquelles a été trouvé le comateux orientent le diagnostic, et la spectroscopie du sang le confirme.

En l'absence de circonstances étiologiques précises, il apparaît qu'on ne pourra porter cliniquement un diagnostic de coma barbiturique que par élimination des autres comas. C'est là un procédé déplorable, et il nous a paru utile de chercher un moyen commode, à la portée de tous, qui permette d'affirmer l'origine barbiturique d'un coma.

Nous avons donc repris les principales méthodes de recherche de la malonylurée dans les urines, et nous inspirant de chacune d'elles, nous avons mis au point une méthode pratique et rapide de mise en évidence des barbituriques dans l'urine.

Rappel
de quelques notions
concernant la composition chimique
et les propriétés
des
UREIDES

La combinaison de l'acide malonique avec l'urée donne un complexe de réaction acide, la malonylurée ou acide barbiturique. Ce composé ne possède aucune action hypnogène, mais possède deux hydrogènes qui peuvent être facilement substitués par des chaînes hydrocarbonées. Celles-ci jouent le rôle de groupements hypnophores et tous les dérivés de substitution ainsi obtenus à partir de la malonylurée possèdent des propriétés hypnotiques et sont utilisés en thérapeutique sous des noms variés. On a groupé toute cette famille de médicaments sous le nom de *Barbituriques* ou *Ureides*.

Avant d'aborder le problème de la recherche de ces corps dans l'urine, il nous a paru utile de rappeler rapidement les propriétés des constituants de la malonylurée et les propriétés générales de la famille des *Ureides*.

L'*Urée* est trop connue en chimie biologique pour que nous nous attardions à la décrire. C'est l'amide de l'acide carbonique : on substitue au deux hydroxyles de l'acide carbonique deux groupements amidogènes NH^2, et on obtient l'urée ou carbamide, de formule $CO(NH^2)^2$.

De toutes les propriétés chimiques de l'urée, et elles sont nombreuses, nous ne retiendrons que la facilité avec laquelle on obtient des dérivés par action des chlorures d'acide. Par exemple le chlorure d'acétyle CH^3-CO-Cl donne avec l'urée une

uréide monosubstituée : l'acétylurée, de formule : $CO\text{-}NH^2\text{-}NH\text{-}CO\text{-}CH^3$. De même par action d'une deuxième molécule de chlorure d'acétyle, on obtient la diacétylurée: $CO(NH\text{-}CO\text{-}CH^3)^2$. Et par action de l'acide malonique, on obtient la malonylurée, noyau de toute la série des médicaments qui nous intéressent. Mais qu'est-ce que l'acide malonique ?

L'*Acide malonique* ou *Acide propanedioïque* de formule $COOH\text{-}CH^2\text{-}COOH$, se rencontre dans la nature sous forme de sel de calcium dans la betterave. Obtenu pour la première fois en 1858 par Dessaignes, par oxy dation chromique de l'acide malique, on le prépare synthétiquement par transformation de l'acide chloracétique, ou par distillation de l'éther oxalacétique.

Très soluble dans l'eau et dans l'alcool, il se décompose facilement en acide acétique et gaz carbonique.

Il donne, avec les halogènes, des composés de substitution; des sels avec certaines bases métalliques (Calcium, Baryum, Argent), et des éthers.

Nous retiendrons ses combinaisons avec l'urée.

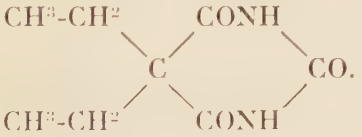
La *Malonylurée* ou *Acide barbiturique* est la combinaison de l'acide malonique $COOH\text{-}CH^2\text{-}COOH$ avec l'urée $CO(NH^2)^2$. Sa formule est : $CO\text{-}(NHCO)^2\text{-}CH^2$. On l'obtient synthétiquement en chauffant à 100° l'acide malonique et l'urée en présence d'oxychlorure de phosphore, ou encore par action de l'urée sur l'éther malonique sodé en milieu alcoolique à l'ébullition.

La malonylurée cristallise dans l'eau chaude

avec deux molécules d'eau. Elle se dédouble, sous l'action des alcalis à l'ébullition en acide malonique et urée. Par réduction électrolytique, elle se transforme en hydro-uracyle $(CH^2\text{-}NHCO)^2$, et en triméthylèneurée $CH^2(CH^2\text{-}NH)^2\text{-}CO$.

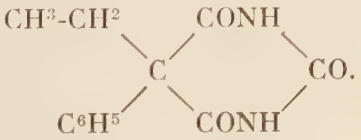
En solution ammoniacale, elle donne avec le nitrate d'argent un barbiturate d'argent $CH^2\text{-}(COAgN)^2\text{-}CO$.

La propriété la plus remarquable, celle qui nous intéresse plus particulièrement ici, est la facilité de substitution des deux atomes d'hydrogène du groupement CH^2. En effet, ces deux hydrogènes peuvent être, comme dans le cas de l'éther malonique, facilement remplacés par le brome, le groupement NO^2, le groupement isonitrosé, ou par des chaînes hydrocarbonées, droites ou fermées. Si l'on remplace, par exemple, chacun de ces hydrogènes par un groupement éthyle C^2H^5, on obtient la diéthylmalonylurée, ou *Véronal :*



Ou bien encore si l'on remplace un de ces hydrogènes par un cycle phène C^6H^5, et l'autre par un groupement éthyle C^2H^5, on obtient la phényléthylmalonylurée, ou

Gardénal :



La malonylurée ne possède aucune propriété hypnotique. Au contraire tous les dérivés de l'acide barbiturique obtenus par substitution des deux hydrogènes sus-visés par des chaînes hydrocarbonées latérales, possèdent des propriétés hypnotiques plus ou moins marquées, qui, à faibledose, en font des agents thérapeutiques précieux, à fortes doses, produisent de nombreux empoisonnements. La variété de ces chaînes latérales, qui portent dans ce cas le nom de groupements hypnophores, a doté notre arsenal thérapeutique de la grande famille des *Barbituriques*, tous utilisés comme sédatifs et hypnotiques. Voici les principaux:

Véronal :	Diéthyl-Malonyl-Urée
Proponal :	Dipropyl-M U
Sonéryl :	Ethyl-Butyl-M U
Dial :	Diallyl-M U
Numal :	Allyl-Isopropyl-M U
Amytal :	Ethyl-Isoamyl-M U
Rutonal :	Phényl-Méthyl-M U
Gardénal :	Phényl-Ethyl-M U
Somnifène:	Diéthyl-M U + Diéthylamine + Allyl-Isopropyl-M U
Allonal :	Allyl-Isopropyl-M U + Pyramidon
Sandoptal :	Isobutyl-Allyl-M U
Prominal :	Phényl-Ethyl-N-Méthyl-M U
Evipan :	Cyclohexény-Méthyl-N-Méthyl-M U (1)

(1) Dans ces deux composés la substitution porte sur les H du groupe CH^2 et sur un H d'un groupement NH.

Phanodorme : Cyclohéxényl-Ethyl-M U
Narcosol : Etho-2-Buthyl-Ethyl-M U
Hypalène : Cyclopentényl-Allyl + Pyramidon

Propriétés générales des dérivés barbituriques

Tous ces dérivés de l'acide barbiturique sont des corps cristallisés blancs, qui subliment sans se décomposer. Solubles dans l'alcool, l'acétone, l'éther, le chloroforme. Plus ou moins solubles dans l'eau, très solubles dans les solutions alcalines, ils forment des dérivés alcalins (évipan sodique, par exemple).

Tous les dérivés barbituriques donnent à froid, avec une solution acide de sulfate mercurique, un précipité blanc, gélatineux, soluble dans l'acide chlorhydrique ou le chlorure de sodium.

Ils donnent également un précipité avec une solution saturée de chlorure mercureux, après une demi-heure au bain-marie bouillant.

Caractères particuliers à chacun d'eux

Le point de fusion est caractéristique de chaque dérivé barbiturique. Mais c'est une mesure difficile à réaliser, lorsqu'on n'a pû extraire que des traces du produit. Nous verrons plus loin les méthodes qui permettent de le rechercher.

Tous les dérivés barbituriques donnent des précipités blancs ou gris, qui foncent rapidement à la chaleur, lorsqu'on les traite par le nitrate mercureux en solution diluée. Nous verrons plus loin les détails d'application de cette excellente réaction mise au point par Paget et Tilly, qui en ont fait un procédé d'identification.

Effets physiologiques

C'est en 1903 que deux auteurs allemands, Fischer et Von Mering reconnaissent les propriétés hypnotiques des dérivés de la malonylurée, et introduisent le veronal dans la thérapeutique. Et dès le début de 1904 les premières intoxications apparaissent. Klarke en Angleterre, Hold en Allemagne en rapportent les premières observations.

En 1907, en France, Bousquet et Lebeaupin étudient expérimentalement la toxicité du véronal. Vallon et Bessière publient en 1913 un article princeps sur le véronalisme.

En 1912 apparaît le Gardénal, qu'on applique au traitement de l'épilepsie.

En 1918, la plupart des dérivés de la malonylurée sont connus et reçoivent une large application thérapeutique.

L'expérimentation physiologique a montré que la dose léthale de Véronal était de 0 g 70 par kilogramme de cobaye, de 0 g 35 par kilogramme de cobaye pour le dial et le gardénal.

Les symptômes observés chez l'animal sont les

convulsions, la paralysie, le sommeil, le coma et la mort. L'évolution est très rapide.

L'expérimentation chez l'homme montre que le barbiturique administré à dose thérapeutique procure en une demi-heure un sommeil de cinq à sept heures, très voisin du sommeil physiologique. Ce n'est donc pas un narcotique à proprement parler, aussi lui réserve-t-on le terme d'hypnotique.

L'observation des cas d'intoxication montre que la narcose ne survient qu'avec une dose très élevée, éminemment variable d'un sujet à un autre.

Des doses de quelques grammes produisent un état vertigineux, avec nausées et parfois vomissements; le patient ressent une sorte d'ivresse, bientôt suivie d'un sommeil lourd. Les doses nécessaires pour produire cet état varient d'un dérivé à l'autre, et d'un patient à l'autre.

Les chiffres donnés ci-dessous sont une moyenne pour quelques dérivés :

Barbiturique	*Dose toxique*	*Dose léthale*
Véronal	3 à 5 gr.	6 à 10 gr.
Proponal	2 à 3 gr.	5 à 8 gr.
Sonéryl	0,5 à 1 gr.	2 à 6 gr.
Dial	1 à 2 gr.	5 à 8 gr.
Numal	1 à 3 gr.	4 à 8 gr.
Amytal	1 à 3 gr.	1 à 6 gr.
Rutonal	1 à 3 gr.	1 à 8 gr.
Gardénal	0,6 à 1 gr.	1 à 10 gr.
Allonal	1,5 à 4 gr.	4 à 6 gr.

Lésions anatomiques.

Etudiées par Charles Paul, cet auteur décrit comme courantes:

une congestion massive des poumons, ou de l'oedème aigu;

un piqueté hémorragique de l'oesophage et un lacis hémorragique de l'estomac;

parfois de profondes lésions du foie et des reins.

Elimination des barbituriques

Il n'y a pas d'accumulation des barbituriques dans l'organisme. Et ceci est très important à connaître, car on ne risque pas de porter le diagnostic de l'étiologie barbiturique d'un coma chez un sujet qui aurait coutume de prendre journellement de petites doses d'hypnotiques.

La diffusion de ce poison est grande: quelques heures après l'absorption, tous les viscères en contiennent, et aussi le sang, l'urine, le liquide céphalorachidien.

L'élimination se fait par l'urine; et pendant trois ou quatre jours après l'introduction du toxique dans l'organisme. Cette élimination est variable avec le dérivé ingéré.

Les chiffres suivants sont dûs à Paget et Desodt:

Véronal :	65 %.
Dial :	30 %.
Rutonal :	49 %.
Gardénal :	25 %.

Cette élimination du barbiturique par l'urine a inspiré très tôt l'idée du diagnostic chimique des comas barbituriques, et de nombreuses méthodes ont été utilisées. Beaucoup de ces procédés sont sensibles et spécifiques. Mais la plupart sont compliqués et exigent, pour être menés à bien un laboratoire de chimie bien outillé, et un expérimentateur très au courant des techniques de la chimie biologique. Aussi sont-elles restées jusqu'à présent peu employées, si ce n'est dans les très grands hôpitaux, où le médecin confie cette recherche à l'interne en pharmacie.

Etude comparée des différentes méthodes d'extraction de mise en évidence de caractérisation des dérivés barbaturiques dans l'urine

---

Essai d'une méthode rapide Etude de sa technique d'exécution de sa sensibilité de sa spécificité

Les premières techniques utilisées pour extraire les dérivés barbituriques de l'urine se sont inspirées de la méthode de Stas.

En 1850, le célèbre chimiste belge Stas, à propos d'un empoisonnement par la nicotine, imagina une méthode qui permit d'extraire systématiquement les alcaloïdes dans les viscères d'individus intoxiqués par les poisons végétaux.

Cette technique extrait, non seulement les poisons végétaux et les alcaloïdes, mais encore de nombreux glucosides, les barbituriques, et d'autres corps tels que les bases puriques (caféine, théobromine), les composés de l'acide benzoïque (acide salicylique et ses dérivés: salicylates et aspirine).

Voici en quelques mots la méthode de Stas :

Une première opération permet d'obtenir, à partir des viscères, un résidu aqueux et acide dans lequel on recherche les barbituriques. Nous ne nous en occuperons pas ici, puisque nous partons de l'urine.

Dans une deuxième partie, Stas traite ce résidu aqueux avec 4 ou 5 fois son volume d'éther. L'éther est décanté et évaporé. Le résidu obtenu est alcalinisé et épuisé à nouveau 3 ou 4 fois par l'éther.

Cette méthode appliquée à l'urine exige l'emploi de grands volumes d'éther, et aboutit à un résidu très impur, fortement coloré par les pigments urinaires.

Cette méthode a été perfectionnée par Otto, puis par Ogier et Kohn-Abrest, qui ont introduit un premier passage à l'alcool avec distillation dans le vide, puis une purification par l'aluminium activé. Cette excellente méthode est très longue, ne peut être faite que dans un laboratoire de toxicologie, et ne saurait nous intéresser ici.

Nous en retiendrons toutefois que l'éther est un solvant capable de s'emparer du barbiturique retenu dans une solution aqueuse et acide.

Dans la méthode d'Erdmann et Uslar, l'extraction est réalisée par l'alcool amylique. C'est un solvant coûteux, son maniement est désagréable, ses vapeurs sont nuisibles, et il ne présente pas d'avantage particulier.

Dragendorff, dans une méthode toxicologique d'extraction des poisons des viscères, utilise successivement différents solvants judicieusement choisis, et arrive ainsi à établir des groupements, un peu comme en chimie analytique minérale on établit des familles. Cette technique nous a révélé que différents liquides pouvaient jouer, vis-à-vis des barbituriques, le même rôle que l'éther, et nous a conduit, ainsi que nous le verrons plus loin, à essayer la benzine et l'éther de pétrole.

Van Italie en 1919, extrait le barbiturique de l'urine par la méthode de Stas-Otto-Ogier; il fait agir sur le barbiturique divers sels métalliques, l'azotate d'argent notamment, qui ont la propriété

de donner avec certains uréides (tous n'ont pas été essayés par cet auteur) des combinaisons cristallisées bien définies. Le diagnostic est fait exclusivement par l'aspect microcristallin. Cette méthode, assez précise, ne peut convenir qu'à un technicien très habitué aux recherches microchimiques.

Fabre, en 1922, a utilisé la propriété que possède l'urée et ses dérivés de former avec le Xanthydrol des composés stables (propriété bien connue utilisée par Fosse pour le dosage de l'urée sanguine). Il suffit alors de prendre le point de fusion du dérivé xanthylé ainsi formé: il est caractéristique du barbiturique recherché. Mais il faut pour exécuter une semblable méthode extraire une forte quantité de toxique, et la mesure d'un point de fusion est une opération délicate, ainsi que nous le verrons plus loin quand nous décrirons les procédés d'identification.

Kohn-Abrest, dans un article intitulé « Les Hypnotiques de la série barbituriques en Toxicologie » décrit ainsi la façon dont il applique à l'urine la méthode de Stoss - Otto : « L'urine est concentrée par évaporation, puis acidifiée à l'alcool tartrique à 1 %. Elle est ensuite distillée jusqu'à départ complet des dernières traces d'alcool. On épuise alors le résidu au pétrole léger. On extrait enfin le barbiturique par l'éther, que l'on recueille par décantation.

La caractérisation est faite par la méthode de Fabre en recherchant le point de fusion du dérivé xanthylé.

En 1921, Van Itallie et Steenhauer, d'une part, Fabre, d'autre part, modifient le procédé d'extraction de Stas-Otto, en déféquant au préalable l'urine par l'acétate de plomb.

Parri, en 1924, donne une réaction générale d'identification, positive pour tous les dérivés de la malonylurée. La voici textuellement :

« On prend un peu de sel de cobalt (chlorure ou nitrate) qu'on traite par quelques gouttes d'ammoniaque en très léger excès; il se forme un précipité bleu-vert gélatineux. On introduit rapidement une parcelle de véronal et l'on agite. On obtient immédiatement à froid une coloration rose intense et magnifiique tendant au violet; le liquide est limpide. La coloration tend au violet avec la quantité strictement nécessaire d'ammoniaque et au rose avec une quanitté plus forte de base. Un excès de celle-ci détruit complètement la réaction, le milieu prenant une teinte jaune-brun ».

Douris, dans son « Traité de Toxicologie Moderne » conseille de faire la réaction de la façon suivante :

« Prélever avec un canif quelques parcelles de résidu ; ajouter 0 cc., 5 d'alcool, une gouttelette d'azotate de cobalt à 10 % et une goutte d'ammoniaque au dixième: coloration mauve. »

Cette réaction très simple et très caractéristique a été modifiée et perfectionnée par de nombreux auteurs ; c'est ainsi que Swikker (1931), Bodendorff (1932), Koppanyi (1933), Koselka et Tatum

(1937), ont cherché a remplacer le nitrate ou le chlorure par des molécules organiques combinées au cobalt, et l'ammoniaque par des hydroxydes alcalins ou alcalino-terreux, de l'éthylate de sodium, des amines aliphatiques ou aromatiques. Pesez (1938) la pratique avec du chlorure de cobalt et de la soude en présence de chlorure de calcium. Paget et Desodt (1933) avec du nitrate de cobalt et du cyanure de potassium.

Charonnat et Lachaux (1936) ont remarqué que la réaction était plus intense en milieu glycériné. Enfin (et Parri en avait déjà fait la remarque en 1924) c'est en milieu alcoolique absolu que la réaction est la plus belle et la plus sensible. Nous avons utilisé pour nos recherches la technique de Griffon et Le Breton que nous indiquerons plus loin en détails. Nous montrerons aussi que cette réaction donne une coloration rose avec les dérivés de l'acide benzoïque, et nous verrons comment on peut éliminer cette cause d'erreur.

En 1933, Fabre, pour éviter l'emploi de grands volumes d'éther nécessaires à l'extraction par la méthode d'Ogier, pratique l'extraction continue.

Koppanyi, Murphy et Krop, en 1933, défèquent l'urine, avant d'extraire par l'éther, en y mêlant une solution de sulfate de cuivre, qu'ils précipitent par la potasse.

Paget et Desodt, la même année, partent du même principe, mais utilisent le ferrocyanure de potassium et l'acétate de zinc.

Fleury et Grinnebault font remarquer que ces différentes défécations par précipitation peuvent entraîner une diminution du rendement de l'extraction, car elles occasionnent une perte par fixation du barbiturique sur le précipité.

Lobo (1934) fait remarquer que cet inconvénient existe surtout si l'on travaille sur des urines alcalines.

Griffon et Le Breton (1938) disent qu'on peut échapper à cet inconvénient en utilisant l'acétate neutre de plomb (réactif de Courtonne), ou en réalisant la défécation en milieu très faiblement acide.

Swikker, en 1934, a décrit un procédé d'identification à l'aide d'un réactif cupro-pyridique.

Fouchet, la même année, reprend cette méthode et met au point une technique, dont l'exécution demande environ une heure :

1°) L'urine est traitée par un dixième de son volume de réactif de Courtonne et filtrée. Le filtrat doit être nettement acide. Il est épuisé deux fois avec la moitié de son volume d'éther ordinaire ou mieux d'éther acétique. L'éther est décanté et lavé deux fois avec la moitié de son volume d'eau distillée. Le barbiturique passe ainsi dans l'éther.

L'auteur reprend cet éther par une solution aqueuse ammoniacale à 4 %, et obtient ainsi une solution alcaline du barbiturique. Il chasse au

bain-marie l'excès d'ammoniaque et concentre un peu le liquide.

2°) Pour caractériser le barbiturique, on prépare une solution de sulfate de cuivre à 3 % additionnée d'un léger excès de pyridine (jusqu'à redissolution de l'hydrate) et on le centrifuge afin d'avoir un réactif clair.

3°) On met dans un tube deux cc. du réactif cupro-pyridique et quelques cc. du liquide à étudier et on doit obtenir de suite un précipité violet clair caractéristique.

Or nous avons à plusieurs reprises essayé cette réaction en suivant très exactement le manuel opératoire indiqué par Fouchet. Nous n'avons jamais obtenu le précipité violet pour des quantités de barbiturique correspondant à ce qu'on retrouve habituellement dans les urines des intoxiqués. Peut-être faut-il incriminer l'échantillon de pyridine qui nous a servi ?

L'auteur propose de poursuivre l'identification exacte du toxique en opérant de la façon suivante:

Centrifuger, recueillir le précipité, le laver, le sécher, le dissocier à la chaleur en barbiturique qui se sublime et qu'on peut « reconnaître par comparaison avec un produit connu. »

Certains barbituriques ayant un radical méthyle substitué sur l'un des azotes, tels que le Prominal et l'Evipan, ne donneraient pas, d'après Fouchet, de précipité violet.

Straub et Mikalovits, en 1934 (mais leurs tra-

vaux ne furent publiés dans la littérature française qu'en 1937), traitent également l'urine par défécation préalable au moyen d'acide sulfurique et de permanganate en excès. Il se forme un précipité brun dans une liqueur violette, que l'on décolore au perhydrol. On ajoute 0 gr. 1 de charbon officinal, on chauffe à 70°-80°, on filtre et on lave à l'eau chaude. L'extraction est faite à l'acétate d'éthyle.

Cette méthode minutieuse donne un résidu assez pur et n'exige pas un matériel très perfectionné.

Mohrschultz (1934) traite l'urine à chaud par le charbon et prétend que le barbiturique est absorbé. Il en réalise l'élution par lavage des résidus au chloroforme. Nous verrons plus loin que les expériences que nous avons faites au sujet de cette méthode nous ont montré que la quantité de barbiturique absorbé était négligeable, ou en tous cas suffisemment faible pour que le charbon pût être utilisé pour débarrasser l'urine de ses pigments, sans perdre pour cela une trop grande quantité de toxique.

Charonnat et Lachaux (1936) réalisent le relargage du barbiturique sous l'action d'un sel neutre (sulfate d'ammoniaque). Cette technique est rapide mais peu sensible, car l'insolubilisation des barbituriques dans ces conditions n'est efficace que pour des concentrations supérieures à 200 mg. par litre d'urine (Griffon et Le Breton).

Griffon et Le Breton, en 1938, mettent au point un procédé, qui « évitant la défécation, réalise

l'extraction, la purification du solvant et l'évaporation de celui-ci en une seule opération et en quelque sorte automatiquement. »

En voici le principe : l'urine acidifiée à l'acide acétique est triturée avec du sulfate de sodium anhydre, ce qui conduit à une masse pulvérulente et sèche. Un traitement de cette masse à l'éther extrait le toxique, des pigments, des acides libérés par l'acide acétique, l'excès d'acide acétique et de l'eau.

Cette solution éthérée est alors filtrée sur les trois produits suivants : sulfate de sodium anhydre, magnésie et charbon actif, où elle est neutralisée, déshydratée et débarrassée de ses pigments.

Les auteurs notent que le pouvoir absorbant du charbon pour les barbituriques en solution dans l'éther est négligeable.

Grâce à un dispositif, dont ils donnent la description, l'éther est évaporé à mesure de son écoulement dans le tube même où se fera la caractérisation. Extraction et évaporation se font ainsi en même temps, en une seule opération. Malheureusement le dispositif en question exige un montage de verrerie très complexe.

Après avoir fait ainsi l'analyse des différentes méthodes d'extraction, essayons de voir synthétiquement quelles sont les opérations nécessaires pour arriver à un résidu sec et pur du toxique à partir de l'urine.

La défécation

Un point est commun à toutes les techniques : c'est l'application du principe de Stas : l'éther s'empare du barbiturique contenu dans une solution aqueuse acide.

Or si l'on traite directement l'urine acide par l'éther la décantation est toujours très longue et incomplète, souvent impossible, car il se forme des émulsions tenaces. C'est pour éviter cet inconvénient majeur que beaucoup d'auteurs ont cherché à déféquer l'urine avant de la traiter par l'éther.

Nous avons essayé de déféquer :

à l'acétate de plomb (Van Ittalie et Steenhauer),
au sulfate de cuivre et à la potasse (Koppanyi),
au ferrocyanure de potassium et à l'acétate de zinc (Paget et Desodt),
au réactif de Courtonne (Lobo, Fouchet),
à l'acide sulfurique et au permanganate de potassium (Straub et Mikalovits),

et nous avons toujours obtenu :

1°) des émulsions avec l'éther, souvent moins gênantes il est vrai parce que moins tenaces, mais qui retardent pourtant longtemps l'extraction;

2°) une solution éthérée colorée par les pigments de l'urine, qui donnait par évaporation un résidu brunâtre qui rendait très difficile, souvent impossible l'appréciation d'une réaction colorée.

L'extraction

Nous avons vu que si l'éther sulfurique ordinaire était le plus souvent employé, certains auteurs accordaient leurs préférences à d'autres solvants.

C'est ainsi qu'ont été utilisés :
l'alcool amylique par Erdmann et Uslar,
l'acétate d'éthyle,
le chloroforme par Mohrschultz,
l'éther acétique par Fouchet, par Straub et Mikalovits.

Recherchant une méthode simple, nous n'avons voulu essayer que des solvants d'usage courant, que tout médecin a sous la main. (Il est bien évident qu'il ne peut être question que de liquide insolubles dans l'eau).

Kohn-Abrest nous dit que le pétrole léger n'entraîne pas le barbiturique. Nous avons expérimenté l'essence minérale, la benzine, l'éther de pétrole.

L'essence minérale ni la benzine n'entraînent des quantités de barbituriques suffisantes pour être identifiées. Par contre l'éther de pétrole donne d'excellents résultats. Toutefois, il semble qu'il donnerait plus facilement des émulsions que l'éther sulfurique. Il est aussi plus long à évaporer. Et surtout les utilisations multiples de l'éther sulfurique en font un produit beaucoup plus répandu,

toujours à la portée du praticien. Nous nous en tiendrons donc à l'éther sulfurique par l'extraction.

La purification

Cet éther s'est chargé de pigments et d'autres substances de « l'extractif » urinaire. Griffon et Le Breton ont indiqué qu'en le filtrant sur charbon, on le débarassait de ces corps gênants, sans absorber le barbiturique.

Mais ne pourrait-on pas faire cette purification en même temps que la défécation ? Quelle serait la proportion du toxique absorbé ?

Mohrschultz traite l'urine par le charbon, filtre, et reprend le résidu par le chloroforme. Cette absorption du barbiturique par le charbon est réalisée à chaud par Mohrscultz. Et à froid que se passe-t-il ? L'expérience suivante va nous le montrer :

Cinquante cc. d'urine provenant d'une femme intoxiquée par une très forte dose de véronal (elle devait mourir au troisième jour) sont traités par l'acide acétique jusqu'à réaction franchement acide au tournesol. On ajoute une cuiller à café de charbon animal. On agite le mélange dans un verre à l'aide d'une baguette. On filtre, on ne lave pas le résidu.

On recueille ainsi :

1°) 42 cc. de filtrat, incolore et limpide, que nous appelons « F » ;

2°) Un résidu composé du filtre, du charbon et d'un peu d'urine qui les imbibe. Nous séchons à l'étuve cet ensemble résiduel et nous l'appelons « R ».

Nous nous proposons d'extraire le véronal de F et de R par l'éther et de comparer, à l'aide d'une réaction colorée, la proportion du toxique qui est passée dans F et ce qui est resté dans R.

1°) F est agité avec 25 cc. d'éther et décanté. La solution éthérée obtenue est évaporée à l'étuve, et l'extrait sec est mis en solution dans 10 cc. d'alcool méthylique absolu. Nous l'appelons solution « F » ;

2°) R est repris deux fois par 10 cc. d'éther. La solution éthérée obtenue est évaporée à l'étuve et l'extrait sec est mis en solution dans 10 cc. d'alcool méthylique absolu. Nous l'appelons solution « R ».

On introduit dans une batterie de tubes à hémolyse des quantités décroissantes des solutions R et F, que l'on complète par de l'alcool méthylique absolu, de façon que le volume réactionnel soit dans chaque tube égal à 2 cc. afin que les colorations obtenues puissent être comparées.

C'est ainsi qu'on introduit dans le tube :

F^1 = 2 cc. de F
F^2 = 1 cc. de F + 1 cc. d'alcool méthylique
F^3 = 0 cc., 5 de F + 1 cc., 5 d'alcool méthylique

F^4 = 0 cc., 25 de F + 1 cc., 75 d'alcool méthylique
F^5 = 0 cc., 1 de F + 1 cc., 90 d'alcool méthylique
R^1 = 2 cc. de R
R^2 = 1 cc. de R + 1 cc. d'alcool méthylique
R^3 = 0 cc., 5 de R + 1 cc., 5 d'alcool méthylique
R^4 = 0 cc., 25 de R + 1 cc., 75 d'alcool méthylique
R^5 = 0 cc., 1 de R + 1 cc., 90 d'alcool méthylique

On ajoute à chacun de ces tubes: 0 cc., 5 d'une solution de Nitrate de Cobalt à 3 p. 1.000 et 0 cc., 1 de Diéthylamine à 1 p. 100, suivant la technique de Griffon et Le Breton. On obtient de la sorte une coloration mauve de plus en plus pâle à mesure que diminue la concentration en Véronal, et l'on peut à peu près comparer les tubes F^2 et R^1, F^3 et R^2, ce qui indique qu'il y aurait deux fois plus de barbiturique en F qu'en R, c'est-à-dire que les deux tiers du toxique passent dans le filtrat, un tiers reste sur le résidu (dont $\frac{8}{42}$ de F pour le liquide absorbé).

Nous nous sommes aperçus ultérieurement que la réaction colorée au cobalt était beaucoup plus belle et plus lisible lorsqu'on la pratiquait dans une capsule de porcelaine. Nous avons donc repris l'expérience précédente, en la modifiant à la lumière des enseignements que nous en avons tirés, et en exécutant la réaction en capsule.

Dans une série d'essais préliminaires, nous avons recherché quelle était la plus petite quantité de charbon nécessaire pour obtenir un filtrat clair et

un extrait incolore. Nous avons trouvé que 2 cc. de charbon végétal activé ordinaire (celui dont on se sert en thérapeutique gastro-intestinale) suffisait pour 50 cc. d'urine moyennement colorée, et 1 cc. pour une urine fortement colorée.

Nous avons recherché alors :

1°) Quelle quantité de barbiturique restait sur le résidu;

2°) Quelle quantité de barbiturique était extraite par un premier traitement à l'éther;

3°) Quelle quantité de barbiturique était extraite par un deuxième traitement à l'éther.

A l'aide de l'expérience suivante :

50 cc. d'urine provenant d'une femme intoxiquée par le dial sont traités par l'acide acétique jusqu'à réaction franchement acide au tournesol. On ajoute alors 2 cc. de charbon végétal active thérapeutique. On agite le mélange dans un verre avec une baguette. On filtre et on ne lave pas le résidu.

On recueille ainsi :

1°) 11 cc. de filtrat incolore et limpide;

2°) Un résidu composé du filtre, du charbon et d'un peu d'urine qui les imbibe. Cet ensemble résiduel est séché à l'étuve.

Le filtrat est traité par 25 cc. d'éther. On décante et on obtient à peu près 20 cc. de solution éthérée que nous appelons « F ».

Le liquide aqueux restant après décantation est traité à nouveau par 25 cc. d'éther, qui sont évaporés dans une capsule « F' ».

Le résidu de la filtration est repris deux fois à l'éther et cet éther évaporé dans une capsule « R ».

On évapore dans une série de capsules F^1, F^2, etc., des quantités d'éther de première extraction (F) correspondant à la moitié, au quart, etc., de la quantité totale de F.

On effectue la réaction colorée de Griffon et Le Breton dans les différentes capsules R, F', F^1, F^2, etc., et on remarque que R et F' ont une coloration à peu près semblable. L'intensité de la coloration de R et de F' est intermédiaire entre F^1 et F^2, qui contenaient: F^1, la moitié de F, et F^2, le quart de F.

On peut en déduire, en admettant que l'intensité de la coloration est sensiblement proportionnelle à la quantité de barbiturique contenue dans la capsule, que R et F' contiennent chacun à peu près trois fois moins de barbiturique que F^1, ou encore :

il reste sur le charbon 2/10 du barbiturique,
une première extraction à l'éther retire 6/10 du barbiturique,
une deuxième extraction à l'éther retire 2/10 du barbiturique.

Le charbon, à froid ne retient donc que de 1/5 du poison contenu dans l'urine.

Essai d'une méthode plus rapide

Cette extraction demande parfois plus d'un quart d'heure, et nous avons cherché à simplifier

encore, en supprimant la filtration, qui demande à peu près 10 minutes.

Nous faisons agir directement le solvant sur le mélange urine-charbon. Mais cette opération ne doit pas être faite dans une ampoule à décantation, où l'agitation serait trop énergique. Il s'en suivrait des émulsions irréductibles. Il faut opérer dans un verre, et on agite avec une baguette. L'expérience suivante va nous montrer que le rendement est encore meilleur que lorsqu'on filtre, sans doute parce que l'urine est moins longtemps en contact avec le charbon.

50 cc. d'urine provenant d'un coma par l'allonal sont agités dans un verre pendant une minute avec une pincée de charbon. Puis on ajoute 20 cc. d'éther. On agite une minute avec une baguette de verre. On décante directement l'éther qui surnage. On en recueille 15 cc. On ajoute 5 cc. d'éther pur pour ramener le volume à 20 cc. Nous appelerons cette solution éthérée « E^1 ».

On pratique une deuxième extraction de la même façon, et on recueille 20 cc. de solution, qu'on appelle « E^2 ».

On filtre, et on épuise le filtrat par 20 cc. d'éther, qu'on appelle « F ».

On sèche le résidu à l'étuve et on le reprend par 20 cc. d'éther, qu'on appelle « R ».

On pratique la réaction de Griffon et Le Breton sur l'extrait sec de quantités décroissantes de ces différentes solutions éthérées, jusqu'à ce que la réaction soit négative.

Pour E^1, la réaction encore positive pour l'extrait de 1 cc., 5 ; devient négative pour 1 cc., 25. soit pour 1/16 de l'extrait total E^1.

Pour E^2, encore positive à 5 cc. devient négative pour 1 cc., soit 1/5 de l'extrait total E^2.

Pour F et pour R, elle est négative à 10 cc., soit au moins pour la moitié de l'extrait total de F et de R.

C'est-à-dire que :

Une première extraction retire 61 % du toxique,

Une deuxième extraction retire 20 % du toxique.

Il reste dans le verre après ces deux épuisements 16 % du toxique.

Cette méthode d'extraction demande quelques minutes.

LES MOYENS DE METTRE EN ÉVIDENCE LE BARBITURIQUE EXTRAIT

Nous ne parlerons pas du test biologique de Flandin, Joly et Bernard. Il consiste à prélever 5 ou 10 cc. de sang ou d'urine et à l'injecter à un lapin. Si l'échantillon contient du barbiturique (mais il faut qu'il en contienne une forte dose) l'animal s'endort une ou plusieurs heures après l'injection.

Nous n'envisagerons que les réactions chimiques, d'un emploi plus commode et d'un résultat plus rapide, plus sensible et plus sûr.

Les plus anciennement utilisées sont des *précipitations avec des sels métalliques :*

Nitrate d'argent (Van Ittalie, 1919).

Sulfate de mercure et chlorure de mercure (Fleury, 1925).

Sulfate de cuivre et pyridine (Swikker, 1931 et Fouchet, 1934).

Nitrate mercureux (Paget, 1936).

Ces réactions de précipitation ne marchent pas avec tous les barbituriques (Van Ittalie), ou exigent de trop grosses quantités d'extrait (réactions au mercure), ou sont inconstantes (réaction cupropyridique).

De nombreuses *réactions colorées* ont été proposées. Nous ne nous attarderons pas sur la réaction sulfo-vanilique de Lagarce, sur la réaction de Mandelin au sulfo-vanadate d'ammoniaque; elles ne réussissent pas avec tous les barbituriques.

Les réactions de Pesez sont fort intéressantes pour vérifier un diagnostic, mais elles ne permettent pas d'y arriver.

Beaucoup plus intéressantes au contraire sont les réactions que donnent les sels de cobalt dans certaines conditions. Nous en avons longuement parlé au début de ce chapitre, à propos de l'historique des méthodes.

Voici comment Griffon et Le Breton conseil-

lent d'exécuter la réaction, l'évaporation ayant été faite dans une capsule de porcelaine: « (verser) 0 cc., 5 de solution de nitrate de cobalt à 3 p. 1.000 dans l'alcool absolu, puis 0 cc., 1 de solution de diéthylamine à 1 % dans l'alcool absolu. La présence de dérivés barbituriques se traduit par l'apparition instantanée d'une teinte violette très nette ». Nous ajouterons à cette description qu'en quelques minutes il se forme un anneau améthyste sur les bords de la capsule.

Il ne se forme pas de précipité.

Si l'on évapore à chaleur douce, l'extrait sec réactionnel forme une tache d'un très beau violet améthyste, stable plusieurs minutes.

Lorsqu'il n'y a pas de barbiturique, le liquide prend une teinte jaunâtre et il se forme en 20 à 30 secondes un précipité gélatineux jaune.

La réaction est beaucoup moins belle quand on la fait dans un tube de verre.

Sensibilité de la réaction colorée *in vitro*

En évaporant en capsule des solutions titrées de Véronal, nous avons reconnu que la réaction était évidente, sans équivoque possible même pour un opérateur absolument inexpérimenté, pour 0 mg., 1 de Véronal. Ce résultat correspond à celui qu'ont obtenu les auteurs. En diminuant les quantités de réactif, en évaporant le liquide réactionnel, nous avons eu une réaction franchement positive pour 0 mg., 02.

Sensibilité à partir de l'urine. — Une urine quelconque est additionnée d'une solution titrée de Véronal, de sorte que sa concentration soit de 1 gr. de Véronal pour un litre d'urine.

50 cc. de cette urine convenablement acidifiée sont traités au charbon et extraits à l'éther, suivant la technique indiquée plus haut, de sorte que le volume de la solution éthérée soit de 10 cc.. On évapore dans les capsules :

Capsule N° 1 = 5 cc. de la solution
N° 2 = 2 cc. —
N° 3 = 1 cc. —
N° 4 = 0 cc., 5 —
N° 5 = 0 cc., 2 —
N° 6 = 0 cc., 1 —

La réaction est fortement positive, évidente pour un opérateur absolument inexpérimenté, jusqu'en 4 inclus, soit pour 0 cc., 5 de solution éthérée, ou 1/20 de l'extractif. C'est-à-dire que tout se passe comme si nous avions utilisé tout l'extractif d'une urine 20 fois moins concentrée en Véronal; ce qui correspond à une concentration de cinq centigrammes de véronal par litre d'urine et à une sensibilité de 1 p. 20.000.

Elle est positive, limite, à dessication, pour un observateur habitué, en 6, soit pour 0 cc., 1 de solution éthérée, ou 1 p. 100 de l'extractif. Ce qui correspond à une concentration de 1 cg. de Véronal par litre d'urine, et à une sensibilité de 1 p. 100.000.

Sensibilité de la réaction *in vivo*

M. Ber... reçoit à 20 heures 50 cg. de véronal. Le lendemain, la recherche effectuée sur 50 cc. d'urine prélevée le matin est positive.

M. Ne... reçoit à 20 heures 15 cg. de véronal. La recherche effectuée sur 50 cc. d'urine prélevée le lendemain matin est positive, quoique assez discrète.

M. Tu...-V... reçoit à 10 heures 15 cg. de véronal. La réaction effectuée sur 20 cc. d'urine prélevée à 15 heures est fortement positive.

Ceci nous prouve que :

1°) Le barbiturique est facilement retrouvé, même lorsqu'il est administré à doses thérapeutiques.

2°) On le retrouve précocement, puisque la réaction est plus intense 5 heures après l'administration du médicament que 12 heures après.

Spécificité de la réaction

De nombreuses urines ont été examinées, prises au hasard dans les services hospitaliers; la réaction a toujours été négative.

Nous avons voulu pousser le problème plus loin, et savoir :

1°) Si la réaction était positive pour tous les barbituriques.

2°) Si elle était négative pour tous les autres corps.

En un mot, s'il s'agissait d'une réaction spécifique générale des barbituriques.

Nous avons essayé tous les barbituriques que nous avions à notre disposition, soit à l'état pur, soit conditionné sous forme de spécialité pharmaceutique, associés ou non à d'autres médicaments:

Véronal	Belladénal
Gardénal	Luminal
Sonéryl	Somnifène
Phanodorme	Allonal
Dial	Neuroplexyl

ont donné des réactions positives.

Des corps de constitution chimique voisine, les dérivés des bases puriques; ont donné une réaction négative:

Acide urique	Caféine
Urates	Créatine
Théobromine	Créatinine

La Quinine donne une belle coloration vert-émeraude.

D'autre corps :

Antipyrine	Acétanilide
Phénacétine	Trional
Pyramidon	Sulfonal

ne donnent pas de réaction colorée.

L'*Aspirine* donne une *coloration rose pâle,* qui

persiste rose, de la couleur du réactif au cobalt. La diéthylamine, qui fait virer au jaune le milieu réactionnel lorsque la recherche est négative, semble n'avoir aucune action sur le cobalt en présence d'aspirine.

Il ne se forme pas d'anneau sur les parois de la capsule.

L'évaporation ne donne pas de nappe colorée, mais un piqueté rose pâle, qui disparait en quelques minutes.

Si quelque doute persistait encore, il suffit d'ajouter quelques gouttes de *perchlorure de fer,* pour voir apparaître instantanément à froid, une *coloration intense rouge-porto.*

Aucun barbiturique ne donnant de coloration avec le perchlorure de fer, ce moyen différentiel est donc absolument sûr.

Nous avons essayé tous les médicaments usuels dont la formule chimique pouvait présenter quelque parenté avec celle de l'aspirine.

Nous avons trouvé que :

Salipyrine	Acide salicylique
Acide benzoïque	Salicylate de soude
Benzoate de soude	

donnaient la même réaction rose pâle que l'aspirine. Le Salol et le Salicylate de méthyle donnent une coloration saumon, avec un anneau jaune.

Tous ces corps donnent une coloration porto très intense avec le perchlorure de fer.

Tous ces médicaments sont des dérivés :

de l'acide benzoïque ..... C^6H^5 COOH

ou de l'acide salicylique..... C^6H^4 (COOH, OH)

(acide orthoxybenzoïque)

ou de l'acide acétylsalicylique.. C^6H^4 (COOH, $COO\text{-}CH^3$)

C'est-à-dire que nous retrouvons toujours dans leur formule :

1°) le cycle phényl C^6H^5 ou C^6H^4, etc.,

2°) le groupement acide COOH.

La différenciation se fait sur l'extractif urinaire de la même façon que lorsqu'on travaille sur corps pur ; exemple :

50 cc. d'urine provenant d'un malade soumis à un traitement de 8 gr. de salicylate de soude par jour, sont traités au charbon. L'extractif est très important (plusieurs centigrammes).

Réaction rose pâle.

Pas d'anneau.

Pas de coloration en nappe après évaporation.

Quelques gouttes de solution diluée de perchlorure de fer introduites dans la capsule donnent une coloration rouge-porto très intense.

En résumé tous les barbituriques, et seuls les barbituriques donnent à la réaction de Griffon et

Le Breton une coloration violette caractéristique. Une famille de médicaments donne une coloration voisine, aisément différenciable par le perchlorure de fer.

C'est donc une réaction spécifique générale des barbituriques.

Identification des dérivés barbituriques

Il importe peu au praticien de savoir quel dérivé de la malonylurée a produit l'intoxication dont il vient de faire le diagnostic. Mais un semblable travail ne saurait être complet si l'on ne disait quelques mots des méthodes qui permettent d'identifier le barbiturique en cause.

Ces méthodes se rattachent à quatre groupes :

1°) Les méthodes microcristallographiques.

2°) Les méthodes spectrographiques.

3°) La mesure d'un point de fusion.

4°) L'étude des caractères d'une précipitation métallique.

Les méthodes microcristallographiques.

Deniges (1929-1930) indique le manuel opératoire suivant :

Le résidu est dissous dans une goutte d'ammoniaque et déposé sur une lame de verre. On ajoute

une goutte d'acide sulfurique dilué au dixième, et on examine au microscope, sans couvre-objet. Le diagnostic est fait d'après l'aspect des cristaux. C'est ainsi par exemple que :

Le Véronal présente :

1°) A la périphérie, des groupements cristallins en arêtes de poisson ou en feuilles de fougères.

2°) Au centre des lamelles quadratiques imbriquées.

Le Gardénal présente d'abord de fines granulations sphéroïdes éphémères. Puis des groupements cristallins arrondis et aiguillés, en aspect de marron d'Inde. Parfois aussi des prismes transparents, isolés ou groupés, etc.

Van Itallie (1919-1921) isole à l'éther les combinaisons que donnent les barbituriques avec le nitrate d'argent et les identifie au microscope par leur aspect cristallin.

Fouchet (1934) opère de même sur les combinaisons que donnent les uréides avec le réactif cupro-pyridique, dont nous avons déjà eu l'occasion de parler.

Pesez (1938) étudie l'aspect microcristallographique des combinaisons de quelques barbituriques avec le cobalt.

Il s'agit là de méthodes où la lecture des résultats est très délicate, les cristaux présentant souvent des aspects très semblables d'un dérivé à

l'autre, ou au contraire des formes qui peuvent être très dissemblables pour un même produit.

Les méthodes spectroscopiques.

Kohn-Abrest a essayé d'appliquer à l'identification des dérivés barbituriques la méthode de Vles (absorption dans l'ultra-violet) ; mais il a jugé que les résultats obtenus n'étaient pas encore susceptibles d'être publiés.

La mesure d'un point de fusion.

L'extrait urinaire doit être très pur, sous peine de voir les résultats considérablement faussés, et doit être assez abondant. Ces deux conditions indispensables exigent une extraction aussi complète que possible, une purification particulièrement soigneuse et le traitement d'une grande quantité d'urine.

Voici le manuel opératoire : (Ogier et Kohn-Abrest) :

« Introduire les parcelles à examiner dans un tube de verre très étiré, fermé en bas : l'accoler au réservoir d'un thermomètre avec un fil de platine. Chauffer doucement dans un bain transparent (vaseline, acide sulfurique) jusqu'à fusion ».

Ou bien encore on observe au microscope à plaque chauffante la fusion des cristaux.

Le procédé le plus commode est celui de la sublimation. On sait en effet que les dérivés de la

malonylurée subliment sans se décomposer. Dans un tube à essai on plonge un thermomètre. On sublime le barbiturique et on le refroidit, pour laisser les vapeurs se condenser en cristaux sur le réservoir du thermomètre. On réchauffe alors progressivement le tube jusqu'à ce que le réservoir du thermomètre redevienne brillant et on note la température à ce moment précis.

C'est une méthode délicate et longue. Elle semble d'ailleurs avoir assez peu retenu l'attention des auteurs, car partout où nous l'avons trouvée mentionnée, nous avons vu le même tableau des points de fusion, concernant les cinq mêmes produits avec les mêmes chiffres. Voici d'ailleurs ce tableau:

Véronal	183°-191°
Gardénal	172°
Dial	171°
Sonnéryl	127°
Isopropylallyl	138°

Fabre (1922) au lieu de mesurer le point de fusion du barbiturique lui-même mesure celui de son dérivé xanthylé. Il donne les chiffres suivants:

Véronal	245°
Gardénal	218°
Dial	221°
Sonnéryl	242°
Isopropylallyl	242°

Étude des Caractères d'une Précipitation avec un Sel Métallique

Paget et Tilly (1936) précipitent le dérivé à analyser avec le réactif de Millon.

Note : Le réactif de Millon se prépare de la façon suivante (Deniges) :

Introduire dans un ballon :

1°) p gr. de mercure.

2°) Ajouter (p $\times$ 0,77) cc. d'acide nitrique pur à 40° Baumé.

Placer le ballon sous la hotte.

L'attaque s'amorce à froid, passe par un maximum après 5 à 7 minutes. (Exceptionnellement il reste un globule de mercure, qui disparait en chauffant).

3°) Ajouter alors (p $\times$ 1,54) cc. d'eau distillée.

Le réactif est prêt.

Paget et Tilly conseillent d'effectuer la réaction de la façon suivante :

L'extrait est dissous dans 4 cc. d'acétone (il faut avoir au moins 2 cg. d'extrait). On ajoute cinq gouttes de réactif de Millon.

Deux cas peuvent se produire :

1°) Il y a précipité blanc ou louche blanc. On continue les recherches suivant le tableau N° 1.

2°) Il n'y a pas de précipité ni de louche. On dissout alors l'extrait dans 4 cc. d'alcool à 95°. On ajoute 5 gouttes de réactif de Millon et on se reporte au Tableau N° 2.

Note : Les deux tableaux ont été publiés par Paget et Tilly à la Société de Pharmacie de Paris à la séance du 7 août 1936. Nous y avons ajouté les réactions de l'Allonal et du Somnifène.

Cette méthode n'est pas exempte de critiques. La différenciation peut parfois être assez délicate, les réactions étant assez voisines les unes des autres. Elle a au moins l'avantage d'être simple, et de n'exiger de l'opérateur aucune connaissance particulière.

Et nous le répétons, l'identification du barbiturique ne présente pas pour le praticien d'intérêt majeur.

TABLEAU N° 1

Le Précipité *se dissout à chaud* en 4 à 6"
puis reprécipite en gris ardoisé en 12 à 16"..... *Véronal*

Le Précipité *se dissout à chaud* en 10 à 15"
puis reprécipite en gris ardoisé en 20 à 30"..... *Allonal*

Le Précipité *ne se dissout pas à chaud*
devient gris ardoisé en 10 à 15"..... *Dial*

Le Précipité *augmente à l'agitation.* On chauffe

1°) Dissolution du Précipité blanc
et apparition simultanée de la coloration
gris ardoisé en 15 à 25"..... *Prominal*

2°) *Dissolution* du Précipité après 8 à 10" *Rutonal*

Le Précipité *se dissout à l'agitation*
On chauffe. Précipité gris après 20 ou 30"..... *Evipan*

TABLEAU N° 2

Précipité blanc-jaune, devient jaune à chaud,
1 goutte HCl = devient blanc,
10 cc. HCl = *Insol.* à froid, *Sol.* à chaud..... *Evipan*

Précipité blanc, Ins. par agitation, Ins. et blanc à chaud,
10 cc. HCl = blanc et *Ins.* à froid, *Sol.* à chaud..... *Gardénal*

Précipité blanc, devient jaune, puis grisâtre à chaud,
1 goutte HCl = *Inst.*, reste gris,
10 cc. HCl = *Sol. à froid* ..... *Somnifène*

Louche blanc, insol. par agitation,
1°) *Ins. à chaud:* 1 goutte HCl = *Préc.* blanc,
10 cc. HCl = *Ins. à froid,*
Sol. à chaud, *liqueur ambrée*... *Phanodorme*
2°) *Sol. à chaud:* 1 goutte HCl = *Préc.* blanc,
10 cc. HCl = *Ins. à froid,*
Sol. à chaud, *liqueur incolore*.. *Soneryl*

Rien à frois ni à chaud: 1 goutte HCl = *Précipité* blanc, sol. en 10 cc. à froid ..... *Narcosol*

Quelques Observations Cliniques où la recherche du Barbiturique dans les urines a pu rendre service

OBSERVATION I. — M^me^ Ch. *Le 7 novembre* 1940.

Une femme de 35 ans environ est amenée à l'hôpital J. Colombani le 7 novembre à 9 h. 30 ; elle est dans le coma, elle a été trouvé chez elle dans cet état par sa femme de ménage. Celle-ci a appelé un médecin, qui, soupçonnant un coma toxique, nous adresse la malade d'urgence. Pas d'autres renseignements étiologiques.

A son admission, cette femme est étendue, les membres inertes, en résolution musculaire complète, les paupières closes. Les téguments ont une coloration normale.

La température est à 37°,5.

Le pouls est petit, irrégulier, à 95.

La tension artérielle est à 15/11.

Les réflexes tendineux sont normaux. Les pupilles réagissent à la lumière.

Après quelques minutes d'examen, on note des mouvements désordonnés des membres, de faible amplitude.

Un sondage ramène 200 cc. d'urine, et on pratique ensuite un lavage d'estomac.

La réaction d'extraction des barbituriques est mise en route aussitôt dans l'urine et dans le liquide de lavage d'estomac.

A la suite du lavage gastrique, réveil partiel, phase d'excitation de quelques minutes, vomissements. Puis la malade retombe bientôt dans un coma profond. Résolution musculaire totale, congestion de la face. Respiration lente, pouls à 95, petit.

On injecte 2 cc. de Coramine intra-veineuse.

Vers 10 heures le résultat de la recherche du barbiturique dans l'urine est positif. (L'extraction pratiquée sur 150 cc. de liquide de lavage d'estomac devait montrer quelques heures plus tard qu'il s'agissait de Dial).

On injecte aussitôt 5 mg. de strychnine intra-veineux.

Trois minutes après l'injection le pouls se ralentit à 76, devient plus régulier et mieux frappé.

La malade se réveille partiellement, bredouille quelques mots inintelligibles. Quelques vomissements apparaissent.

A 10 h. 30, Mme Ch... retombe dans un coma profond. Les réflexes restent conservés. Le pouls, irrégulier est mou.

On injecte à nouveau 2 cc. de Coramine intra-veineuse, et le pouls reprend son rythme de 76, régulièrement frappé.

A 11 heures les pupilles sont en mydriase. Les réflexes deviennent très vifs. Le visage reprend une coloration normale. On injecte un cg. de strychnine.

A 11 h. 15, le pouls est à 72, régulièrement frappé, la respiration est normale. Quelques vomissements, et des mouvements spontanés, sans reprise de la connaissance. Tremblement léger des mains. Diminution de la résolution musculaire: on note un certain tonus.

Bientôt apparaît une hyperréflectivité.

A 11 h. 30 la malade entend, et ébauche une tentative de réponse aux ordres simples qui lui sont donnés.

Apparition de trépidation épileptoïde du pied. Clonus rotulien.

Vers 12 heures, phase d'agitation ; la malade se retourne sur son lit et fait des mouvements désordonnés de notable amplitude. Crise de larmes. Pupilles normales.

Dans l'après-midi, alternatives de sommeil et de phases d'agitation. Sondage à 15 h. 30: 150 cc. d'urine, dans laquelle on met aisément en évidence le barbiturique.

Nuit calme; sommeil entre-coupé de courtes périodes d'agitation.

Le 8 au matin les phases d'agitation augmentent d'intensité et de durée. La malade a repris connaissance et persiste dans ses intentions de se suicider. Elle essaye de se couper avec les dents les veines du poignet. On la transfère au service de neuro-psychiâtrie.

Pas d'émissions d'urine dans la nuit.

A 15 heures, un sondage ramère 350 cc. d'urine, qui contient encore une notable quantité de Dial.

Étude des fonctions rénales. — Les troubles des fonctions rénales furent caractérisés par de l'oligurie pendant les cinq premiers jours. Les trois jours qu'ont duré le coma et l'excitation post-comateuse, le débit fut très faible, puis il augmenta progressivement pour redevenir normal le sixième jour.

Le tableau suivant montre la quantité d'urine émise journellement :

le 7 : 150 cc.
le 8 : 425 cc.
le 9 : 340 cc.
le 10 : 700 cc.
le 11 : 750 cc.
le 12 : 1.100 cc.

A aucun moment l'urine n'a contenu d'albumine. L'examen du sédiment urinaire n'a pas montré de cylindres.

Étude des fonctions hépatiques. — Une prise de sang faite le 7 à 15 h. 30 a montré un sérum hémolytique, qui pourrait être le signe d'une crise hémoclasique.

La malade quitte l'hôpital le 13 novembre, parfaitement guérie, sans avoir présenté de complication tardive.

Conclusion. — 1°) Cette malade amenée dans le coma sans circonstances étiologiques a pû, grâce à la découverte de *Dial* dans les urines, bénéficier

de la strychnothérapie une demie-heure après son admission dans le service.

2°) On a pû constater que l'élimination du poison dans les urines a duré trois jours.

OBSERVATION II. — Mme Elsa H...

Le 16 novembre 1940, à 10 h. 30, la police amène à l'hôpital civil de Casablanca Mme H... Les agents venaient la chercher à son domicile pour l'emmener dans un camp de réfugiés étrangers, et l'ont trouvée étendue sans connaissance sur son lit. A son chevet, deux flacons d'Allonal vides avaient été posés bien en évidence. Un médecin, appelé en hâte, avait aussitôt injecté un cg. de strychnine avant de nous adresser la malade.

L'interne de garde, qui l'a reçue à son arrivée, nous a fait part de ses constatations:

Femme de 34 ans, en bon état de nutrition, téguments de coloration normale. Elle paraît inconsciente et ne répond pas aux questions qui lui sont posées. La sensibilité tactile superficielle est abolie, mais elle réagit vivement aux excitations douloureuses. Elle est agitée à peu près une fois par minute par une crise convulsive, caractérisée par une flexion du tronc qui la fait se mettre en position assise, et par des mouvement désordonnés des bras. Cet accès dure huit à dix secondes, puis elle retombe dans une torpeur, qui n'est troublée que par des mouvements de la tête, et des cris inarticulés.

Les réflexes sont vifs. Les pupilles sont en légère mydriase, les réflexes pupillaires sont normaux.

La température est à 36°,1. Le pouls, régulier et bien frappé est à 84.

A 11 heures, on pratique un lavage d'estomac, qui ramène un liquide jaunâtre, et on fait une injection intraveineuse de Coramine.

A 12 heures, la malade est très agitée; les réflexes sont fortement exagérés. A chaque excitation (pincement de la peau, choc porté sur le cadre du lit, cri poussé à son voisinage), elle réagit très violemment par des secousses musculaires, ou par des contractures qui lui font prendre

une position d'opisthotonos, ou au contraire tendent à l'asseoir sur son lit. Cette agitation est tellement vive, qu'on est obligé de l'attacher solidement. Au contraire lorsqu'on observe le silence autour d'elle, la malade se calme notablement, les contractures cessent. En un mot elle présente des signes d'une intoxication par la strychnine. C'est alors qu'on se demande si elle a bien absorbé l'allonal, ou s'il ne s'agit pas plutôt d'un simulacre d'empoisonnement, destiné à retarder son envoi dans un camp de réfugiés étrangers, ou à provoquer à son égard une mesure de clémence; dans lequel cas la strychnine qu'elle avait reçue avant son admission expliquerait cette hyperréflectivité. La thérapeutique à mettre en œuvre dans l'un ou dans l'autre cas serait diamétralement opposée.

On pratique un cathétérisme de la vessie et on nous demande de résoudre le problème par la recherche de l'allonal dans l'urine.

Les urines sont très rouges. L'addition de quelques gouttes de perchlorure de fer donne une coloration rouge-porto: c'est la caractéristique du pyramidon, qui rentre pour les deux tiers dans la composition de l'allonal. La coloration rouge des urines est donc dûe à la présence d'acide rubazonique, produit de désintégration du pyramidon.

La réaction des barbituriques est fortement positive, ce qui nous permet d'affirmer que la malade a bien absorbé le toxique.

Nous ne sommes donc pas en présence d'une intoxication strychnique, mais bien d'un coma barbiturique à forme ataxo-adynamique.

Aussi, en raison de cette allure clinique, et malgré la certitude qu'il s'agit bien d'une intoxication barbiturique, nous décidons de poursuivre le traitement par la coramine et l'alcool à 30 %, et nous écartons la strychnothérapie.

A 14 heures l'état est inchangé; toutes les dix secondes, cris avec secousses musculaires.

La température est à 36°,5, soit une élévation de 0°,4 depuis son arrivée.

On injecte dans les veines 20 cc. d'alcool à 30 %.

Un quart d'heure après l'injection, les secousses musculaires ont disparu, le sommeil est calme.

A 15 heures, nouvelle injection d'alcool et de coramine. La piqûre lui fait pousser un cri, mais elle n'ouvre pas les yeux, ne répond pas aux questions qui lui sont posées, ne sort pas de sa torpeur quand on la secoue.

Les réflexes sont encore très vifs, les pupilles sont normales. La température est à 37°, le pouls à 76. Les urines sont encore très rouges. La réaction des barbituriques y est positive.

A 18 heures, les secousses musculaires réapparaissent. Elles sont aussitôt calmées par une nouvelle injection intra-veineuse d'alcool.

La nuit est calme; petite période d'agitation, de courte durée, vers sept heures du matin.

Le 27 novembre, température à 37°; dans l'après-midi, reprise partielle de la connaissance. L'état continue à s'améliorer pendant la nuit.

Le 18 novembre, la malade est encore un peu agitée, mais consciente et lucide. On note un léger tremblement des mains et des bras, qui pourrait toutefois être rapporté à un certain degré d'éthylisme avoué.

Pendant deux jours, dysarthrie, c'est la seule complication qu'elle ait présentée. Elle sort le 19 novembre, parfaitement guérie.

La température n'a jamais dépassé 37°, et les urines, rares au début, n'ont jamais contenu d'albumine. Le tableau suivant montre la quantité d'urine émise journellement :

le 16 à 10 h. 30	:	50 cc.
le 16 à 16 h.	:	250 cc.
le 17 nov.	:	700 cc.
le 18 à 10 h.	:	300 cc.

Chacun de ces échantillons ne contenait ni sang ni albumine, mais de l'acide rubazonique et de l'Allonal.

Conclusion. — Ce cas fut fort intéressant, car l'intoxication a revêtu une forme ataxo-adynamique, et étant données les circonstances étiologiques particulières, et l'injection de 1 cg. de strychnine qui avait été faite avant l'entrée à l'hôpital de la malade, la question s'est posée de savoir s'il s'agissait d'un coma barbiturique ou d'une intoxication par la strychnine.

La découverte du barbituriqué dans l'urine a tranché la question de façon rapide et sûre.

RECHERCHE DES BARBITURIQUES DANS L'URINE

Matériel nécessaire

Un verre,
Une baguette,
Un flacon,
Une capsule de porcelaine,
Une pipette ou compte-gouttes.

Réactifs et solvants

Acide acétique.
Charbon activé.
Ether sulfurique ordinaire.
Nitrate de cobalt (3 p. 1.000).
Diéthylamine (1 p. 100).

1°) Introduire dans un verre :
Environ 50 cc. d'urine,
Une pincée de charbon,
Quelques gouttes d'acide acétique.
Agiter une minute.

2°) Ajouter environ 20 cc. d'éther.
Agiter une minute.
Laisser reposer une minute.
Décanter dans le flacon.

3°) Ajouter encore environ 20 cc. d'éther et opérer de la même façon que 2°).

4°) Verser l'éther du flacon dans la capsule et évaporer.

5°) Introduire dans la capsule :
0 cc., 5 de cobalt = 25 gouttes.
0 cc., 1 de diéthylamine = 5 gouttes.

Réaction positive :

1°) Pas de précipité;

2°) Coloration violet améthyste;

3°) Anneau violet sur les bords de la capsule après quelques minutes;

4°) Après évaporation à chaleur douce, nappe colorée d'un beau violet améthyste, stable plusieurs minutes.

CONCLUSIONS

Nous avons montré les signes principaux de l'intoxication par les uréides. Nous avons vu qu'il n'existe pas de signe clinique pathognomonique qui permette d'affirmer la nature barbiturique d'un coma. Seule la découverte du poison dans l'urine permet, en dehors des renseignements étiologiques, d'arriver au diagnostic. Nous avons montré que toutes les méthodes en usage jusqu'ici étaient longues et compliquées. Elles ne peuvent être exécutées que par un chimiste dans un laboratoire bien outillé.

Nous avons cherché et trouvé un moyen d'extraction qui nous a permis de mettre au point la méthode suivante, dont l'exécution demande à peu près dix minutes. La technique en est extrêmement simple et ne demande aucun entraînement particulier. Elle est sensible et spécifique. Aucun matériel spécial n'est nécessaire. Les deux réactifs d'identification ne sont pas d'usage courant, mais ils peuvent être préparés par n'importe quel pharmacien et leur conservation est indéfinie.

BIBLIOGRAPHIE

Nous écartons délibérément de cette bibliographie toute la littérature clinique et thérapeutique. Elle est très abondante et n'a pas sa place ici. Nous n'avons retenu que les références relatives à la recherche des barbituriques dans l'urine.

Bodendorf. — *Arch. Pharm. und B.D. Ges.* 1932. 270-290.

Carrière, Huriez et Willoquet. — *Le Barbiturisme aigu.* Gazette des Hôpitaux. 1934.

Charonnat et Lachaux. — *Communication à la Société de Pharmacie de Paris.* 1er avril 1936.

Cheramy et Lobo. — *Journal de Pharmacie et de Chimie.* — 1934. 20. 400.

Deniges. — *Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux.* 67. 165.

— *Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux.* 1930. 68. 153.

— *Précis de chimie analytique.* Maloine. 6e éd. Paris. 1930.

Delepine. — *Compte-Rendus de la Société de Chirurgie.* 1924. 798.

Desoldt. — *Thèse Nancy.* 1932.

Dille, Linegar et Koppanyi. — *Journ. Pharm. exp. Therap.* 1935. 55.

Douris. — *Toxicologie Moderne.* Vigot. Paris. 1935.

Dragendorff. — *Traité de toxicologie.* 1886.

Ekkert. — *Pharm. Zentralb.* 1926. 67. 481.
Erdmann et Uslar. — *Ann. Chemie und Pharm.* T. CXX., p. 121 et 360.

Fabre. — *Journal de Pharmacie et de Chimie.* 1922. 26. 241.
Fabre et Fredet. — *Journ. Pharm. Ch.* 1925. 11. 231.
Fabre. — *Journ. Pharm. Ch.* 1933. 18. 417.
Flandin, Joly et Carlotti. — *Société Médic. des Hôp. de Paris.* Nov. 1933.
Fleury et Grinnebault. — *Compte-Rendus de la Soc. de Biol.* 1925. 93. 1508.
Fouchet. — *Journal Pharm. Chimie.* 1934, 20, p. 403.

Griffon et Le Breton. — *Journal Pharm. Ch.* 1938, 28, p. 49.

Kohn-Abrest. — *Précis de Toxicologie.* Doin. Paris. 1924.
Koppanyi, Murphy et Krop. — *Archives internat. de Pharmacol. et Thérap.* 1933. 45. 160.
Kozelka et Tatum. — *Journ. of Pharm. and exper. Therap.* 1937. 69.

Lagarce. — *Thèse Pharmacie.* Paris. 1930.
Lebeau et Courtois. — *Traité de Pharmacie chimique.* Reéd., 1938, Masson.
Lobo. — *Thèse Pharmacie.* Paris. 1934.

Maloney. — *Journ. of Pharm. and exper. Therap.* 1933. T. 48.
Mohrschultz. — *Münchner Medizinische Wochenschrift.* 1934. 81. 672.

Ogier et Kohn-Abrest. — *Traité de Chimie Toxicologique.* Doin. Paris. 1924.

Paget et Desodt. — *Bulletins de la Soc. de Pharm.* 1932. 39. 532.
— *Journ. Pharm. Ch.* 1933. 18. 207.
Paget et Tilly. — *Société de Pharm. de Paris.* Séance du 7 oct. 1936.
Parri. — *Boll. Ch. Farm.* 1924. 63. 401.

Pesez. — *Journ. Pharm. Ch.* 1935. 22. 164.
– *Société de Pharm. de Paris.* Séance du 2 févr. 1937.
— *Journ. Pharm. Ch.* 1938. 2. 69. (Prix Lefranc 1937).

Schonle, Keltsche, Kempf et Swanson. — *Journ. of Pharm. and exper. therap.* 12-1933. T. 49, p. 393.
Straub et Mikalovitz. — *Pharm. Zentralhalle.* 1934, 75, p. 226.
Swikker. — *Pharm. Weekblaad.* 1931. 68. N° 39, p. 975, in *Journ. Pharm. Ch.* 1934. 19. 189.

Van Itallie. — *Journ. Pharm. Ch.* 1919. 20. 337.
Van Itallie et Steenhauser. — *Ch. Zentr.* 1921. IV. 774.
Von Richter. — *Traité de chimie organique.*

Vu :
Le Doyen,
LEBON.

Vu :
Le Président de thèse,
POROT.

Vu et permis d'imprimer :
Alger, le 24 mars 1942.
Le Recteur,
HARDY.

Table des Matières

Avant-Propos 11

Introduction 13

Rappel de quelques notions essentielles concernant l'étude clinique des comas barbituriques..... 17

Rappel de quelques notions essentielles concernant la composition chimique et les propriétés des Uréides 37

Etude comparée des différentes méthodes d'extraction, de mise en évidence, de caractérisation des dérivés barbituriques dans l'urine. — Essai d'une méthode rapide. — Etude de sa technique d'exécution, de sa sensibilité, de sa spécificité. 49

Quelques observations cliniques où la recherche du Barbiturique dans les urines a pû rendre service 85

Conclusions 93

Bibliographie 95